



TITLE:

# 膀胱癌に対するブレオマイシン加温熱療法

AUTHOR(S):

中嶋, 和喜; 久住, 治男; 打林, 忠雄; 内藤, 克輔; 三崎, 俊光; 黒田, 恭一; 宮崎, 公臣; 藤田, 幸雄; 田谷, 正; 亀田, 健一

---

CITATION:

中嶋, 和喜 ...[et al]. 膀胱癌に対するブレオマイシン加温熱療法. 泌尿器科紀要 1980, 26(9): 1153-1161

ISSUE DATE:

1980-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122724>

RIGHT:

## 膀胱癌に対するブレオマイシン加温熱療法

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

中 嶋 和 喜・久 住 治 男

打 林 忠 雄・内 藤 克 輔

三 崎 俊 光・黒 田 恭 一

藤田病院泌尿器科（院長：藤田幸雄博士）

宮 崎 公 臣・藤 田 幸 雄

市立小松総合病院泌尿器科（院長：大田英夫博士）

田 谷 正・亀 田 健 一

A COMBINATION THERAPY OF HYPERTHERMIA AND  
BLEOMYCIN FOR BLADDER CANCERKazuyoshi NAKAJIMA, Haruo HISAZUMI, Tadao UCHIBAYASHI,  
Katsusuke NAITO, Toshimitsu MISAKI and Kyoichi KURODA*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University**(Director: Prof. K. Kuroda)*

Kimiomi MIYAZAKI and Yukio FUJITA

*From the Department of Urology, Fujita Hospital, Fukui**(Director: Dr. Y. Fujita)*

Tadashi TAYA and Kenichi KAMEDA

*From the Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital, Komatsu**(Director: Dr. H. Ohta)*

Physiological saline solution containing 30 to 90  $\mu\text{g/ml}$  of bleomycin was used as a perfusate in 13 patients; 7 with superficial bladder cancer and 6 with deep bladder cancer, at 43°C for 1 to 3 hours.

Prior to treatment, the nature and extent of the tumor was determined by cystoscopy, intravenous urography, bimanual palpation under anesthesia, and biopsy specimens of the tumor. The therapeutic effect of the hyperthermic perfusion was evaluated by the same manner.

Partial tumor regression was obtained in 5 patients; 2 patients with superficial tumors and 3 with deep tumors. Two patients with intractable gross hematuria were controlled successfully.

Most of the patients had bladder discomfort during or after perfusion, and 3 patients developed acute pyelonephritis.

## 緒 言

1866年, Busch<sup>1)</sup> が顔面肉腫の患者に丹毒を併発し, 発熱後にその腫瘍が消失したことを観察したが, 以後数例の類似の報告がなされている. このことを基礎として19世紀末から第2次大戦頃までは腫瘍に対する種々の発熱物質の研究が行なわれた. しかしこれら

の発熱物質は生物学的活性が一定せず, 感受性が個体間で著しく異なるなどの理由で癌治療に広く用いられるには至らなかった. ところが, 1950年頃より癌治療に放射線療法や抗癌剤による化学療法が用いられるようになり, 温熱療法も単独の療法として, あるいは放射線療法や化学療法との併用療法としても注目されるようになった. Crile<sup>2)</sup> (1963) はマウスの足に移植さ

れたメラノーマに 44°C, 30~40 分間の温熱処理を行なったところ、正常組織に損傷を与えることなく選択的に腫瘍を破壊できたと報告している。そして温熱療法は放射線療法と併用した場合にはその効果が著しく増強されることも認められた。Cavaliere ら<sup>3)</sup> (1967) は四肢のメラノーマ患者に対し加温血液の局所灌流を行ないその成績を報告している。Stehlin ら<sup>4)</sup> (1975) は上記患者に対し加温血液に melphalan を併用し良好な結果を得ている。

膀胱癌に対する温熱療法については Cockett ら<sup>5)</sup> (1967), Lunglmayr ら<sup>6)</sup> (1973), 岡田ら<sup>7)</sup> (1977) の報告がみられるが、温熱療法に用いられる灌流液中にブレオマイシンを併用する試みは窪田ら<sup>8)</sup> (1978) に始まり、以後多くの施設で行なわれている。

われわれは金沢大学医学部附属病院、藤田病院（福井市）、市立小松総合病院の3施設で窪田らの方法に準じ、13例の膀胱癌症例に対しブレオマイシン加温熱療法を施行したのでその結果について報告し、若干の文献的考察を加える。

## 治 療 対 象

13例の膀胱移行上皮癌患者に対して本療法を施行した。内訳は男子11例、女子2例で年齢は35歳から85歳までで、平均は 67.9 歳であった。腫瘍の浸潤度 A または B<sub>1</sub> の7例のうち6例は多発性腫瘍を有しており、外科的治療に先立ち腫瘍の縮小効果を目的として本療法を施行した。また浸潤度 C の6例に対しては、腫瘍の縮小とともに自覚症状の軽減、および腫瘍からの出血の抑制などを目的として本療法を行なった。

## 治 療 方 法

無麻酔下で患者を仰臥位にし、three-way balloon catheter (20~22 F) を膀胱内に留置し、約 50°C に加温した生食水に 30~90 µg/ml の濃度にブレオマイシンを加え、灌流装置 Bionix-Feeder (杉山元医理器 KK, 東京) を用いて膀胱内を灌流した。流量は 1~3 l/hr で、balloon catheter より流出する生食水の温度を 43°C となるように調整し、1日1~3時間この灌流を行ない、5~10日間連続施行をもって1クールとした。クール終了1週間後に、腫瘍に対する効果を内視鏡的観察とともに膀胱造影法による陰影欠損像の大きさの比較により判定した。

## 成 績

本療法の成績は Table 1~3 に示すごとくで、本療

法は各症例に対し1~4クール施行された。

### 1) 腫瘍に対する効果

13例中5例において治療後腫瘍の大きさに25%以上の縮小が認められ、これらを有効とした。他の8例では腫瘍の縮小効果は認められなかった。これら5例の有効例ではいずれも本療法1~2クール終了後より腫瘍の縮小効果がみられた (Table 1~3)。また再発の有無はすべて1980年2月現在についてである。

### 2) 腫瘍の形状と効果

Table 4 に示すごとく有茎・単発の2例では2例とも有効で、有茎・多発の5例は全例無効であった。また無茎・単発は2例のうち1例が有効で、無茎・多発の4例ではうち2例が有効であった。

### 3) 腫瘍の浸潤度と効果

腫瘍の浸潤度と本療法の効果については Table 5 に示した。すなわち浸潤度 A または B<sub>1</sub> の症例では7例中2例が有効であり、一方浸潤度 C の6例では3例が有効であった。

### 4) 腫瘍の組織学的悪性度と効果

Table 6 に示すごとく、grade I の1例および grade III の2例についてはいずれも効果は認められなかった。grade II の10例中5例に腫瘍の25%以上の縮小が認められた。

つぎに有効例の治療経過について記述する。Table 2 に示すごとく、藤田病院における第1例は84歳男子で、1968年膀胱部分切除術、1978年6月に前立腺癌にて除睾術を受けた重複癌の症例である。膀胱腫瘍は本療法により縮小が認められたが前立腺癌は増大し、本療法開始4カ月後に死亡した。また藤田病院における第2例は82歳男子で、1973年膀胱高位切開による腫瘍切除術を受けた。1975年腫瘍の再発が認められたが入院を拒否し、1978年8月高度の血尿が出現したため入院した。諸検査により浸潤度 C と診断され、高齢でもあるため摘除術非適応と考えられた。止血の目的で腰麻下に膀胱内ホルマリン注入を2度行なったが効果が認められず、本療法を開始した。2クール終了後より肉眼的血尿の消失、腫瘍の縮小が認められた。本療法は3クール施行され、本人の強い希望で1978年11月退院した。しかし翌12月死亡、死因は老衰によるものと考えられた。

Table 3 の市立小松総合病院における第1例は、56歳女子で肉眼的血尿を主訴とし、1979年3月初診した。膀胱鏡では右尿管口の膀胱頂部側にクルミ大の有茎性腫瘍が認められた。腫瘍の縮小を目的として本療法を開始した。本法1クール終了後腫瘍は約20%にまで縮小し、肉眼的血尿も消失した。翌1979年4月

Table 1. 金沢大学医学部附属病院における症例









年 齢 性 別	Grade Stage 腫瘍の 形状	施 行 日	前	後	経 過	ブレオマイシン (mg) 生食水 (ml)	時間 × 日数 × クール数	併 用 薬 剤	効果	副作用
1	76 ♂	I A 有茎多発	53.9. 54.7.	 	50. 3. tumor resection 51. 9. TUR-Bt 52. 4. " 53.10. " recurrence (+)	90 1000	1 × 10 × 2	50. 3. ~ 52.10. Thio-TEPA + Urokinase 注入 53.10. ~ Carboquone + Urokinase 注入	無効	なし
2	59 ♂	II A 有茎単発	53.10.	 	53.11. TUR-Bt recurrence (-)	"	2 × 10 × 1	53.12. ~ Carboquone + Urokinase 注入	有効	なし
3	72 ♂	II A 有茎多発	53.10.	 	50.2r-renal pelvic tumor r-nephroureterectomy 51.12.sectio alta ER 52. 5. } 53. 6. } TUR- Bt 9. } 11. } recurrence(-)	"	2 × 9 × 1	51.12. ~ 53.10. Thio-TEPA + Urokinase 注入 53.10. ~ Carboquone + Urokinase 注入	無効	膀胱症状
4	71 ♂	II C 無茎単発	53.11.	 	53.12.8 死亡	"	2 × 5 × 1	なし	無効	膀胱症状 腎盂腎炎

Table 2. 藤田病院における症例









年齢 性別	Grade Stage 腫瘍の 形状	施行 日	前	後	経 過	プレオマイシン (mg) 生食水 (ml)	時 間 × 日 数 × クール数	併用薬剤	効果	副 作 用
1	84 II C ♂ 無茎多発	53. 6			43. partial cystectomy 53. 6. castration 53.10. 死亡	90 2000	3 × 6 × 4	フトラフル 坐薬 (750 mg) ホンバン 600 mg	有効	腎盂腎炎
2	82 II C ♂ 無茎多発	53. 8.			48. sectio alta + tumor resection 53.12. 死亡	"	3 × 6 × 3	フトラフル 坐薬 (750 mg)	有効	なし
3	71 III B <sub>1</sub> ♂ 無茎多発	53. 8.			52. 1. partial 52.11. cystectomy 52. 5. 計4回 53. 7. TUR-Bt. 53.11. 死亡	"	3 × 6 × 2	"	無効	膀胱症状 腎盂腎炎
4	76 II C ♂ 無茎単発	53. 9.			49. 8. Partial cystectomy 53. 7. castration 54.11. 死亡	"	3 × 6 × 2	フトラフル 坐薬 (750 mg) ホンバン 600 mg	有効	なし

Table 3. 市立小松総合病院における症例











年齢 性別	Grade Stage 腫瘍の 形状	施行 日	前	後	経過	プレオマイシン (mg) 生食水 (ml)	時間 × 日 × クール数	併用薬剤	効果	副作用
1	56 ♀ II A 有茎単発	54. 3.			54. 4. TUR-Bt recurrence (-)	60 2000	2 × 7 × 1	灌流液中に ポリミキシンB 50万単位	有効	なし
2	68 ♂ III C 有茎多発	53.10.			53.11. TUR-Bt 54. 4. 肝転移で死亡	"	2 × 10 × 1	"	無効	膀胱症状
3	35 ♂ II A 有茎多発	53.12.			54. 1. TUR-Bt 54. 8. recurrence (-)	"	2 × 10 × 1	"	無効	膀胱症状
4	48 ♂ II A 有茎多発	54. 4			54. 5. total cystectomy	"	2 × 10 × 1	"	無効	膀胱症状
5	85 ♀ II C 無茎多発	53.12.			54. 1. r-nephrostomy 54. 2. 死亡	"	2 × 10 × 1	"	無効	なし

Table 4. 腫瘍の形状と効果

		有効	無効
有 茎	単発	2	0
	多発	0	5
無 茎	単発	1	1
	多発	2	2

Table 5. 腫瘍の浸潤度と効果

浸 潤 度	有効	無効
AまたはB <sub>1</sub>	2	5
C	3	3

Table 6. 腫瘍の悪性度と効果

悪性度	有効	無効
I	0	1
II	5	5
III	0	2

TUR を施行し、10ヵ月経過後の現在再発は認められない。

藤田病院における4例中3例は、高齢者の進行膀胱癌で手術不能と診断されたものである。これらの症例では本療法により膀胱鏡的に腫瘍の縮小が認められた。しかし3例とも1年半以内に死亡しており、本療法は深部の腫瘍に対しては無効であると考えられた。

#### 5) プレオマイシンの血中への移行

金沢大学における第2および第3例において本療法施行直後に bioassay によって血中のプレオマイシン濃度を測定した。それによると2例とも血中のプレオマイシン濃度は 0.1 µg/ml 以下であった。

#### 6) 副作用

カテーテル操作および温水灌流によると思われる一過性の膀胱症状はほぼ全例に認められた。うち3例に急性腎盂腎炎が認められ、本療法を一時中断した。

### 考 察

腫瘍細胞は正常細胞より熱に対する感受性が高いという報告は従来からみられる。Giovannella ら<sup>9)</sup>は *in vitro* においてメラノーマ細胞とメラノサイト、結腸癌細胞と腸上皮細胞、および線維肉腫細胞と線維芽細胞を 42.5~43.0°C で4~8時間温熱処理を行ない、

いずれの場合も腫瘍細胞は正常細胞よりも熱感受性が高く、これが腫瘍細胞の定義の1つでもあると述べている。この理由として Muckle ら<sup>10)</sup>は *in vitro* でウサギ VX-2 癌の酸素摂取量は 42°C の温熱処理によって減少し細胞の活性は低下するが、これに対し正常ウサギの肝、腎、赤血球の呼吸と嫌氣的解糖は 42°C の温熱処理の影響を受けなかったと報告している。以上の事実より Muckle らは熱感受性における腫瘍細胞と正常細胞の差は代謝機構の差にあるとしている。また腫瘍細胞に対する熱の作用部位は細胞膜であるという説と細胞核であるという説があるが、どちらの影響がより大きいのか不明である。Overgaard<sup>11)</sup>は熱処理によって細胞の RNA, DNA, 蛋白質などの合成抑制が生ずることより、熱が細胞核に作用するのは確実であるとしている。また腫瘍細胞では温熱処理によっておこるライソゾームの活性化、および嫌氣的解糖の促進が腫瘍細胞の熱高感受性の主機構であろうと述べている。

膀胱癌に対する膀胱内灌流による温熱療法は Cockett ら<sup>5)</sup>に始まる。彼らは7例の高齢者にみられた手術不能の進行膀胱癌に対し、本療法に 4500~5500 rads の放射線照射を併用し著効を得たと報告している。また彼らは犬の正常膀胱を温熱処理し、その組織学的所見より膀胱内の適正温度は 42~44°C であると述べている。灌流液中に抗癌剤を加えた温熱療法は比較的最近になって始められたもので、Lunglmayr ら<sup>6)</sup>は19例の多発性膀胱癌に対して Thio-TEPA を加えて 42~44°C の温熱療法を行ない、著しい成果を収めたと報告している。副作用としては2例に白血球減少を来たし温熱療法を中止している。われわれはすでに膀胱癌再発防止法としての Thio-TEPA および urokinase の併用膀胱内注入療法について報告してきたが<sup>12,13)</sup>、Thio-TEPA は分子量が小さく温熱による膀胱壁の炎症から全身への移行が促進されるので、灌流液中への併用による温熱療法には適当でないと考えている。このほか膀胱内灌流による温熱療法については、Hall ら<sup>14)</sup>、岡田ら<sup>7)</sup>の報告がみられる。このなかで岡田らは69例の膀胱癌症例の15例に完全消失、28例に50%以上の腫瘍の縮小が認められたと報告しており、われわれの報告よりかなり良好である。ここで岡田らは膀胱内灌流による温熱療法は表在性の腫瘍には十分な効果を期待でき、血尿に対する止血効果もあるが、再発予防的手段としては否定的であると述べている。われわれの症例においても2度のホルマリン注入で止血しえなかった高度の肉眼的血尿を認めた1例が本療法で血尿が消失し、岡田らの報告と一致する成績

を得た。

膀胱癌に対する膀胱内灌流による温熱療法にプレオマイシンを加えたのは窪田ら<sup>8)</sup>が最初である。彼らは温熱療法単独で6例中、完全消失1例を含む3例に有効例を認め、灌流液中にプレオマイシンを加えた場合は、4例中完全消失1例を含む3例に有効例が認められたという。そして放射線照射を併用するとさらにその効果は増大したという。プレオマイシンは分子量1500万のポリペプチドで、膀胱内温熱療法によっても血中への移行が認められず、熱に対しても安定性が高いことより本療法に適していると考えられた。

一方基礎的な研究としては *in vitro* において各種抗癌剤に対する感受性や熱感受性が樹立細胞株を用いて検討されるようになってきた。KK-47 細胞は1977年当教室で樹立されたヒト膀胱癌由来培養細胞株で、現在継代培養230代を経過し順調に旺盛な発育を示している。この細胞株の線溶活性、生物学的特徴、形態学的特徴、および各種抗癌剤に対する感受性についてはすでに教室の内藤<sup>15)</sup>、田谷ら<sup>16,17)</sup>、久住ら<sup>18,19)</sup>が報告

している。またこの細胞株の熱感受性を検討した成績<sup>20)</sup>が Fig. 1 であるが、2時間処理の場合 42°C と 43°C との間では細胞の生残率にきわめて大きな差があり、それは35倍に達した。43°C 処理における dose-survival curve は放射線照射によるそれと類似しており、 $D_0$ : 45分、 $D_q$ : 24分、 $n$  値=2.7であった。また 43°C 処理において、細胞の生残率が直線的に減少するには温熱処理開始後約30分を要することがわかる。このことより温熱療法を施行する場合には、できる限り長時間膀胱内温度を 43°C 以上に維持することが重要であると思われる。われわれは以上より膀胱内灌流により温熱療法施行時間は最低3時間が必要と考えている。また各種抗癌剤に対する KK-47 細胞の感受性は Table 7 に示してある<sup>21)</sup>が、プレオマイシンの2時間処理における  $LD_{50}$  は 2.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Table 7.  $LD_{50}$  of anticancer agents in KK-47 cells

exposure time,	$LD_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	2hr	24hr
Thio-TEPA	7.6	1.0
Bleomycin	2.4	$2.9 \times 10^{-1}$
NK-631	2.0	$2.0 \times 10^{-1}$
Mitomycin C	$4.6 \times 10^{-1}$	$2.3 \times 10^{-1}$
Adriamycin	$3.1 \times 10^{-2}$	$1.0 \times 10^{-2}$
Carboquone	$3.5 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-3}$

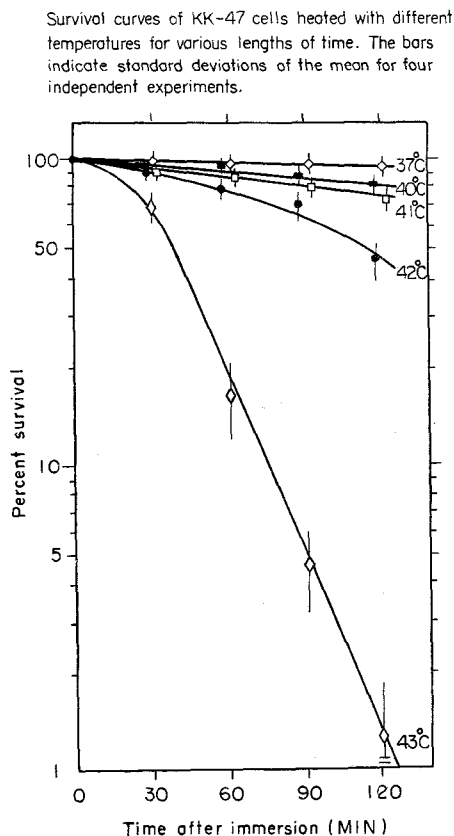


Fig. 1.

これに対して今回われわれの行なった治療においてはプレオマイシンの濃度は 30~90  $\mu\text{g/ml}$  であった。Hahn ら<sup>22)</sup>は EMT-6 乳癌細胞を用い、*in vitro* で温熱処理によるプレオマイシン感受性の増強について検討した。それによると EMT-6 細胞のプレオマイシン感受性は 41°C ではやや上昇するのみであるが、43°C においてはプレオマイシンと温熱による著しい殺細胞効果の増大が認められた。以上の事実より Hahn らは、43°C 温熱処理との併用ではプレオマイシンは最も適当な薬剤の1つであると述べている。

膀胱はその臓器特異性から膀胱内灌流により温熱療法が試みられてきたが、このほかの局所温熱療法には先に述べた加温血液灌流法、ホットパック、および各種電気加温法がある。このうちで最近特に注目されているものに高周波加温法がある。LeVeen ら<sup>23)</sup>は腫瘍組織において isotope dilution technique を用いて測定された腫瘍内血液循環が周囲正常組織の 1~15% しかなかったことに着目し、13.5 MHz の高周波加温を試みた。それによると腫瘍組織は局所血液循環不良



のため熱の放散が不良で周囲正常組織よりも8~10°Cも温度が高く、7例の患者の全例で46°C以上に加温され、この平均腫瘍温度は48.4°Cであったという。また Storm ら<sup>24)</sup>は LeVeen らと同様の方法で犬を用いた基礎実験とその臨床応用を試みた。それによると45°C以上の高温では正常細胞と腫瘍細胞の別なく壊死に陥るが、高周波加温では正常組織は45°C近くまで温度上昇すると血流の増加による放熱が増加し45°Cを越えることはなく、一方腫瘍組織は循環不良のため約50°Cまで温度上昇が認められた。また加温を中止してからの温度の下降も腫瘍組織は正常組織より遅く、そしてこれらの現象は腫瘍が大きいほど著しく、また腫瘍の組織型との関連は認められなかった。最近高周波加温を用いて *in vivo* における膀胱癌治療の試みがなされるようになってきた。Harzmann ら<sup>25)</sup>は膀胱に移植されたウサギの Brown-Pearce 腫瘍に対し高周波加温を行ない、腫瘍内温度は周囲の正常組織よりも5.9~6.7°C高かったと報告している。このように高周波加温法は腫瘍組織を選択的に加温することにより腫瘍の破壊をめざすものである。そして従来40~45°Cにおいて腫瘍細胞が正常細胞よりも熱感受性が高いことを基礎として行なわれてきた研究と基本的に異なるものである。ここで膀胱癌に対しても従来行なわれてきた膀胱内温水灌流法のほかに高周波加温の試みがなされているのは注目に値すると思われる。

以上述べた局所温熱療法に対して転移性腫瘍や進行癌に対しては全身温熱療法の試みがなされてきた。Pettigrew ら<sup>26,27)</sup>および Larkin ら<sup>28)</sup>は、進行癌患者に対し直腸温度または食道温度を42°Cになるようにして温熱療法を行ない、50%以上の症例に有効であったと報告している。しかし一定温度に到達するまでに60~90分を要し、さらにわれわれの KK-47 細胞を用いた *in vitro* の結果を参考にとすると、42°Cにおいては温熱療法単独で高い殺細胞効果を得るためには長時間の処理が必要と思われる。現在はこの全身温熱療法の効果を高める目的で各種抗癌剤の併用が試みられている<sup>29,30)</sup>。

前にも述べたとおり、温熱療法は腫瘍細胞が40~45°Cという比較的狭い温度領域で正常細胞よりも熱感受性が高いという現象に着目することから始まった。そしてこれを基礎として発熱物質、加温方法、および *in vitro* と *in vivo* における研究がなされてきた。現在では *in vitro*, *in vivo* とも腫瘍細胞は同系統の正常細胞よりも熱感受性が高いということは多くの研究者の認めるところとなっている。しかし細胞株による熱感受性の差は大きく、施設による実験方法の違いも

重要である。また細胞周期と熱感受性の関連については、S期およびM期は熱感受性が高く、一方G<sub>1</sub>期およびG<sub>2</sub>期は低いことが知られている<sup>31)</sup>が、薬剤と温熱療法の併用においては細胞の age response は重要な問題である。また thermal tolerance も臨床的には大切で、Henle ら<sup>32)</sup>は Chinese hamster 細胞を用いて thermal tolerance について検討した。すなわち細胞を45°Cで温熱処理した後37°Cで incubate すると45°Cに対して resistant となり、また45°C処理前に40°Cで incubate すると45°Cに対する resistance が増加したという。これとは逆に45°C温熱処理後39~41°Cで incubate すると45°C処理単独の場合よりも著しく殺細胞効果が上昇したという。つまり45°C→40°Cの順での温熱処理では thermal tolerance と逆の結果が得られた。Sapareto ら<sup>33)</sup>は43°Cを境として温熱による殺細胞機序に相違があることを示唆しているが、詳細は明らかではない。

以上のように問題点も多いが、一方では温熱療法の効果を増大させる種々の方法が報告されている。Hahn ら<sup>34)</sup>によると、ポリエン系抗生物質の一種であるアンホテリシン B は常用量で43°C温熱処理と併用すると Chinese hamster 細胞 (HA-1) を著しく不活化させるが、41°Cではこの現象は認められなかった。また同じポリエン系抗生剤であるナイスタチンでは43°C下においても細胞不活化作用は認められず、同様にポリミキシン B では高濃度の場合のみ細胞不活化作用が増大した。同様の結果は EMT-6 細胞を用いた *in vivo* の実験でも得られた。温熱処理下におけるアンホテリシン B による著しい細胞不活化現象は、細胞膜のコレステロールにアンホテリシン B が結合するためとされている。そして彼らはアンホテリシン B は温熱療法との併用で治療成績を向上させる可能性があるとともに、熱による細胞の不活化は細胞膜の損傷が関与することを示すものであると結論している。われわれの報告のうちで小松市民病院における4例では、Hahn らの報告に基づき灌流液中にポリミキシン B 50万単位を加えて施行したが、その効果は明らかではなかった。

また温熱療法と抗癌剤による化学療法の併用においても種々の新しい試みがなされている。Overgaard<sup>35)</sup>はマウス乳癌を用いて *in vivo* においてアドリマイシンと温熱を組みあわせて種々の実験を行なった。その結果アドリマイシンの全身投与に局所温熱療法を併用した場合が最も抗腫瘍効果が高かった。この場合アドリマイシンは加温された腫瘍部分に蓄積して効果的であると同時に、副作用も他の群よりも軽度であっ

たという。そしてアドリマイシンの全身投与に全身温熱療法を併用した場合には抗腫瘍効果はアドリマイシン単独投与の場合より高かったが、処理温度が局所温熱療法より低いうえ、アドリマイシンを腫瘍に集中させることは不可能であったという。Marmor<sup>36)</sup>は温熱療法と種々の薬剤の併用について検討した結果、ブレオマイシンは42~43°C付近で抗腫瘍効果が著しく増大するので局所温熱療法との併用に適しており、BCNUは41~42°Cにおいても抗腫瘍効果が増大するので全身温熱療法との併用にも適しているが、メソトレキセートには温熱療法との併用で抗腫瘍効果の増大は認められなかったと述べている。

われわれの症例においては腫瘍の完全に消失した例がなく、TURによって切除可能な膀胱癌に対しては温熱療法の適応は現在のところないと思われる。しかし高周波加温にみられるような種々の加温方法の進歩、*in vitro*における各種抗癌剤に対する感受性の検討、アンホテリシンBに代表される抗癌剤以外で温熱処理により抗腫瘍効果を示す薬剤の研究、各種抗癌剤の温熱による殺細胞効果増強についての研究、放射線や免疫療法の併用などにより、温熱療法はさらに効力を増大する可能性を多く有し、これらについて今後の研究が必要であると思われた。

## 結 語

13例の膀胱癌患者に対しブレオマイシン加温熱療法を施行し、5例に有効例が認められた。うち76歳男子にみられた進行膀胱癌症例と56歳女子にみられた表在性・単発の膀胱癌症例では、腫瘍の縮小と同時に肉眼的血尿の消失が認められた。このことより本療法は手術不能の進行膀胱癌や高度の血尿が持続する膀胱癌に対しては、有効な治療法であると思われた。しかし腫瘍の完全消失例が認められなかったことから、現在のところTURにより切除可能な膀胱癌に対しては、本療法の適応はきわめて少ないと考えられた。

## 文 献

- Busch, W.: 10) より引用
- Crile, G., Jr.: Cancer Res., **23** : 373, 1963.
- Cavaliere, R. et al.: Cancer, **20** : 1351, 1967.
- Stehlin, J. S. et al.: Surg. Gynec. Obst., **140** : 339, 1975.
- Cockett, A. T. K. et al.: J. Urol., **97** : 1034, 1967.
- Lunglmayr, G. et al.: Urol. Int., **28** : 314, 1973.
- 岡田清己・ほか：日泌尿会誌, **68** : 128, 1977.
- 窪田吉信・ほか：日癌学会誌, **13** : 20, 1978.
- Giovannella, B. C. et al.: Cancer Res., **36** : 3944, 1976.
- Muckle, D. S. and Dickson, J. A.: Brit. J. Cancer, **25** : 771, 1971.
- Overgaard, J.: Cancer, **39** : 2637, 1977.
- Hisazumi, H. et al.: J. Urol., **114** : 394, 1975.
- 久住治男・ほか：癌と化学療法, **5** : 835, 1978.
- Hall, R. R. et al.: Brit. Med. J., **593** : 15, June, 1974.
- 内藤克輔：日泌尿会誌, **68** : 909, 1977.
- 田谷 正・ほか：日泌尿会誌, **68** : 1003, 1977.
- 田谷 正：日泌尿会誌, **70** : 15, 1979.
- 久住治男・ほか：日泌尿会誌, **69** : 1328, 1978.
- 久住治男・ほか：日泌尿会誌, **70** : 485, 1979.
- 中嶋和喜：日泌尿会誌, **71** : 363, 1980.
- 久住治男・ほか：癌と化学療法, **6** : 1057, 1979.
- Hahn, G. M. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **72** : 937, 1975.
- Le Veen, H. H. et al.: JAMA, **235** : 2198, 1976.
- Storm, F. K. et al.: Cancer Res., **39** : 2245, 1979.
- Harzmann, R. et al.: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, 236, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1978.
- Pettigrew, R. T. et al.: Brit. J. Surg., **61** : 727, 1974.
- Pettigrew, R. T. et al.: Brit. Med. J., **679** : 21, Dec., 1974.
- Larkin, J. M. et al.: Cancer, **40** : 3155, 1977.
- Pettigrew, R. T. et al.: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, 337, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1978.
- Larkin, J. M.: Cancer Res., **39** : 2252, 1979.
- Dewey, W. C. et al.: Radiology, **123** : 463, 1977.
- Henle, K. J. et al.: Cancer Res., **38** : 570, 1978.
- Sapareto, S. A. et al.: Cancer Res., **38** : 393, 1978.
- Hahn, G. M. et al.: Cancer Res., **37** : 761, 1977.
- Overgaard, J.: Cancer Res., **36** : 3077, 1976.
- Marmor, J. B.: Cancer Res., **39** : 2269, 1979.

(1980年3月17日受付)